

**Die Ursachen für die Entstehung
des Pruritus bzw. der verschiedenen
Formen von Pruritus**

(Unter Bevorzugung der Literatur aus dem englisch-
amerikanischen Schrifttum von 1939 bis 1961)

Melvis Hooper

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

**Die Ursachen für die Entstehung
des Pruritus bzw. der verschiedenen
Formen von Pruritus**

(Unter Bevorzugung der Literatur aus dem englisch-
amerikanischen Schrifttum von 1939 bis 1961)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Melvis Hooper

aus Roanoke, Virginia
United States of America

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. S. BORELLI
Mitberichterstatter: Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1961



INHALTSGANG

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET



INHALTSANGABE

- I. Allgemeiner Überblick über Pruritus
- II. Die Rolle der proteolytischen Enzyme bei Pruritus
Entzündliche Prozesse und ihre Beziehung zu den proteolytischen Enzymen
- III. Die häufigsten Faktoren, die einen Pruritus auslösen
 1. Generalisiert
 2. Lokalisiert
 - a. Pruritus Ani
 - b. Pruritus Vulvae
- IV. Zusammenfassung
- V. Literatur
- VI. Lebenslauf

ALLGEMEINER ÜBERBLICK ÜBER PRURITUS

Als Ausdruck des lateinischen prurire (Jucken) verstehen wir unter Pruritus besondere Arten von Empfindungen, die wir als Juckreiz bezeichnen und die das Bedürfnis nach Kratzen und Reiben auslösen. Das Jucken ist als spezifischer Charakter ohne sichtbare Hauterscheinungen oder als Begleitsymptom der Hautveränderung zu verstehen. Der eigentliche primäre Pruritus, von sichtbaren Hautänderungen unabhängig, ist keine Krankheit, sondern weist auf andere krankhafte Zustände des Körpers oder der Psyche (psychogenes Leiden) hin. Die sichtbaren Hautveränderungen entwickeln sich erst allmählich als Infektionen auf das Kratzen in Form von Pigmentierungen, Lichenifikationen, Exkoriationen. Der sekundäre Pruritus ist dagegen eine Begleiterscheinung vieler Hautkrankheiten wie Lichen ruber planus, Urticaria, Mykosis fungoides, Skabies. Physiologischer oder Minimal-Pruritus sind Ausdrücke, die einen Pruritus von pathologischer Herkunft gegenüber einem Pruritus von schwachem Reiz, von geringer Reibung, von Druck- und Temperaturunterschied (z. B. während der Entkleidung) unterscheiden. Impulse als Folge solcher Reize sind von minimaler Intensität und kaum bewusst. Wird beim Minimal-Pruritus von Seiten des Erkrankten intensiv an seinen Zustand gedacht, so kommt es notwendigerweise zur Mobilisierung des ganzen Geschehens. Diesen Ablauf finden wir besonders bei Langeweile, Einsamkeit und Ermüdung.

Wahrscheinlich kann keine scharfe Grenze zwischen physiologischem Jucken und Pruritus aus pathologischen Zuständen unter Beteiligung des Nervensystems gezogen werden. 1938 beschrieb BICKFORD erstmals die Erscheinung der juckenden Haut (itchy skin) und das Auftreten von Juckempfindungen bei leichter Berührung in einer histaminreichen Hautzone. Eine juckende Hautquaddel wie die Urticaria-Quaddel juckt spontan nur im Entwicklungsstadium, wobei reizende Substanzen ins Gewebe eingelagert sind oder solche Substanzen aus dem Blute kommen. Zwei verschiedene Möglichkeiten kommen als reizende Substanzen oder Wege in Betracht. Die Quaddel wird anatomisch verursacht durch einen Zellschaden (Verletzung) und Jucken, das aufgrund einer Reizung der Nervenendigungen entsteht. Der Pruritus ist kurzdauernd, wellenförmig, es sei denn, dass laufend hämatogen reizende Substanzen herangebracht werden und dadurch eine erhöhte Sensibilität für viele Stunden oder auch Tage in oder um diese umschriebene Gebiet entsteht, auch wenn das Jucken aufgehört hat oder die

Quaddel schon verschwunden ist. Obgleich diese erhöhte Sensibilität manchmal nicht so ausgeprägt erscheint wie bei Urticaria, kann das Jucken durch Berührung oder Reibung ausgelöst werden. Der pathologische Grad des Juckens hypersensibilisiert verschiedene inadequate Reize, wie Druck- und Temperaturunterschied oder Berührung; es werden heftige Jucksensationen ausgelöst. Obgleich wir von juckender Haut (itchy skin) oder juckender Überempfindlichkeit sprechen, können wir nicht sagen, dass dies spontane Prozesse sind, da der inadequate Reiz manchmal unbemerkt teilnimmt.

BISHOP setzt den Juckreiz zur Schmerzempfindung in ähnliche Beziehung wie das Kitzelgefühl zur Tastempfindung. Experimentell wird der Juckreiz durch zeitlich anhaltende Reizung eines Schmerzpunktes erzeugt, durch Kratzen entsteht der Schmerz. Er hebt das Juckgefühl auf. Diese Umkehrung erfolgt von Schmerzpunkten und nicht von Tastflächen, infolge einer besonderen Reizungsart der Schmerzendigungen. Während der auslösende Reiz konstant an gleichen Punkten anhält, ist für die Erzeugung des Kitzelgefühls ein Wandern des Reizes Grundvoraussetzung. Wir finden auch bei SPIER die Ansicht vertreten, dass im Juckreiz eine Vorstufe des Schmerzes zu sehen ist; der zentrale Effekt ist, wie beim Schmerz, kumulativ - im Gegensatz zum Tastgefühl tritt keine Anpassung an den weiter anhaltenden Reiz ein. Nach SPIER kommt, unter Berücksichtigung der ausschlaggebenden Bedeutung des Kaliums für die Erregungsleitung, der Juckreiz zustande durch Änderung des intravasalen Drucks und des Ionenmilieus. Obengenannter Autor weist dabei auf die Wirkung des Antistins im Sinne einer Membranabdichtung hin, welche den Kaliumdurchtritt ins Gewebe verhindert.

Durch wissenschaftliche Experimente mit Juckpulver versuchten GOODWELL, GRAHAM und WOLFF die nervösen Mechanismen näher zu bestimmen, welche beim Kitzelgefühl und beim Jucken bei der "spontanen Haut" von Bedeutung sind. Die Haut normaler Probanden wurde wenige Minuten nach einer derartigen Applikation auf 1 cm² der Haut rings um die juckende Zone hyperalgetisch für Nadelstiche; eine anschliessende, etwa 0,5 cm breite Zone wurde gleichermassen hyperalgetisch, wobei Schmerz nicht von intensivem Jucken zu unterscheiden war. Lediglich ein Jucken, jedoch ohne brennende Sensationen bewirkte das Juckpulver nach Blockade eines cutanen Nerven des Unterarms durch Lokalanästhesie, wodurch bewirkt wurde, dass der langsame, diffuse, brennende Schmerz persistierte, während der initiale, primäre, schnelle oder prickelnde Schmerz aufgehoben wurde. Keinerlei juckende Sensationen wurden empfunden nach dem

völligen Verschwinden der Schmerzempfindung. Herabgesetzt ist die Schmerzschwelle im Bereich des juckenden Gebietes, in den Peripherien erscheint sie dagegen gleich stark oder etwas erhöht. Das Jucken wird beseitigt durch mehrere Nadelstiche in oder rings um das juckende Gebiet; nach 10 - 15 Sekunden verschwanden die Schmerzempfindungen. Ebenfalls zum Verschwinden gebracht wurde das Jucken durch Nadelstiche in grösseren Abständen im Bezirk des gleichen Dermatoms. Eine hyperalgetische Zone wurde erzeugt durch schmerzhaft elektrische Reizung eines cutanen Nerven; Juckpulver, auf diese Zone gebracht, verursachte entweder Schmerz oder keine Sensationen, aber kein Jucken. Eine partielle Anästhesierung, wodurch die Hyperalgesie verschwand, bewirkte, dass durch Juckpulver wieder Jucken hervorzurufen war. Die Autoren vertreten die Ansicht, dass eine leichte Reizung der Schmerzorgane in der Haut das Jucken hervorruft. Das brennende Jucken wird durch die marklosen, der sekundären Schmerzempfindung dienenden Fasern weitergeleitet. Das eigentliche kitzelnde Jucken wird weitergeleitet durch die markhaltigen Fasern, welche für die primären Schmerzempfindungen verantwortlich sind. Impulse, welche im Stromkreis von Neurosen zweiter Ordnung zirkulieren und sich über den Traktus Spinothalamicus in die sensible Rinde entladen, lassen im Rückenmark die juckende Sensation entstehen. Eine Milderung ergibt sich durch Kratzen und Schmerz im Bereich des gleichen Dermatoms, wobei der Stromkreis aufgehoben wird.

Man forschte nach weiteren Methoden, einen eindeutigen Juckreiz zu produzieren, da durch Juckpulver kein reiner Juckreiz, sondern gleichzeitig auch ein brennender und kitzelnder Schmerz hervorgerufen wird. Entscheidend für die pathologische Reizung taktiler Nerven durch exogene oder endogene Ursachen ist die persönliche angeborene oder erworbene Überempfindlichkeit. Bei Identität der juck- und schmerzvermittelnden Nerven wird die Annahme juckvermittelnder Rezeptoren im Corium dadurch unterstützt, dass nach einzelnen Autoren die Schmerzrezeptoren zum grössten Teil in der Wandung der kleinen Gefässe bzw. im Stratum papillare liegen. SCHREUS, BORELLI und SCHOTT nehmen als primäre Ausgangsstelle des Juckens ebenfalls eine Irritation im Stratum papillare bzw. an den Blutgefässendothelien an. Andere vermuten den Sitz in den die Blutgefässe umspinnenden sympathischen Fasern.

Für die Entstehung des Juck-Impulses im Corium sprechen schon ältere histologische Untersuchungen. Die urtikarielle Entzündung verschiedenen Ursprunges bezieht sich auch auf die Morphin-Quaddel. Sie ist charakterisiert durch eine ödematöse Durchtränkung und Auflockerung des Bindegewe-

bes im Corium, Leukozytenansammlung in den Gefässen und frühzeitige perivaskuläre Lymphozyten- bzw. Leukozyteninfiltration; dazu kommt eine Anreicherung mit Eosinophilen. Das Epithel verhält sich normal (TÖRÖK). Ebenso findet sich bei der Histamin-Quaddel im oberen Teil des Coriums ein Ödem, geringfügige Gefässerweiterung und Endothelschwellung, stellenweise Erythrozyten-Diapedesis und perivaskuläre Lymphozytenansammlungen; im Epithel keine Veränderung (CORMIA).

Auf Grund nervenblockierender Versuche nahmen die Autoren an, dass an der Auslösung des Juckreflexes gleichzeitig mit der Entstehung der Primärscheinungen der urtikariellen Entzündung ebenfalls vegetative Nervenfasern teilnehmen, wahrscheinlich schon primär, eventuell auch erst sekundär.

Die unter vegetativer Regulation stehenden, an der Stelle der unmittelbaren Einwirkung einsetzenden Primärscheinungen sind bekanntlich eine vasoparetische Hyperämie, ein Ödem, d.h. eiweisreiches Exsudat infolge gesteigerter Kapillarwanddurchlässigkeit und axonreflektorische Hyperämie.

Jucken entsteht wenn an den Blutgefässen des Stratum papillare Reaktionen wie Vasokonstriktion, Vasodilatation, Quaddelbildung usw. auftreten. Von den primären Gefässreaktionen ist die unsichtbare Permeabilitätssteigerung die wichtigste (BRACH BRACK). Die Wichtigkeit der Vasomotoren-Reaktion bei der Auslösung des Juckens heben auch andere Autoren hervor. Nach ROTHMAN besteht kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Jucken und Gefässreaktionen, nach ihm sind die beiden Zustände nur als koordinierte Erscheinungen zu betrachten. Schliesslich haben die Autoren betont, dass nur nach einer incutanen Mo-Injektion eine beginnende exsudative Entzündung sekundärerweise das Jucken auslöse, vermutlich durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen. An dieser Entzündung nehmen sowohl Histamin als Acetylcholin teil; Histamin durch Steigerung der Gefässwandpermeabilität und Einleitung der Exsudation; Acetylcholin durch Auslösung des hyperämischen Axonreflexes. Ob Histamin unmittelbar oder durch Vermittlung von Acetylcholin auf reflektorischem Wege freigesetzt wird, ist noch eine offene Frage.

SHELLEY und ARTHUR erklären zusammenfassend, dass das pruritogene Agens ein Enzym des Proteinabbaues ist. Ein solches findet sich bei einer grossen Zahl von Bakterien, Pilzen, Pflanzen und tierischen Proteinasen, die eine juckreizende Wirkung entfachen. Die Intensität des Juckens ändert sich je nach der Art der Proteinase und der Konzentration des be-

treffenden Enzyms. Sammelt sich dieses Enzym in der Haut, so entsteht das Jucken nach einer Latenzzeit von mehreren Sekunden. Ist die Menge der Proteinase gering, dann tritt Jucken ohne begleitende Hauteruption auf, bei grösseren Mengen hingegen entstehen Erytheme und Urtikaria. Enzyme, die hier in Betracht kommen, sind vor allem Endopeptidasen, aber nicht alle Endopeptidasen sind wirksam. Solche, die, wie z. B. Pepsin, bei neutralem pH inaktiv sind, verursachen keinen Juckreiz. Antigenantikörper-Reaktionen und Zellschädigungen machen eine aktive Proteinase frei. Dasselbe geschieht durch Histamin und sogenannte Histamin freisetzende Substanzen. Diese Vorgänge sind direkt oder indirekt für den Juckreiz verantwortlich (SHELLEY und ARTHUR). Auf Grund ihrer Beobachtungen behaupten die beiden Autoren, dass die Proteinase das wesentliche pruritogene Agens seien und das klinische Jucken werde durch die in der Epidermis freiwerdenden Gewebs- oder Serumproteinase verursacht.

Mit dem Problem des Juckens und vor allem mit der Beteiligung des Nervenapparates und der Nervenendigungen hat sich STIGLER ausführlich beschäftigt. Er berücksichtigt besonders die Reizperzeption und die Reizleitung und hebt hervor, dass es an Stellen, an denen die Epidermis entfernt wurde, nicht mehr möglich sei, noch Jucken zu erzeugen.

RAJKA, KOROSSY und GOŽANY sind der Meinung, dass der Juckreiz nicht nur im Epithel entstehe, sondern auch im Corium, zumindest im Stratum papillare. Ferner nehmen auch vegetative Nervenfasern, wahrscheinlich schon primär, eventuell auch erst sekundär, an der Auslösung des Juckreflexes teil; schliesslich erklären die Autoren, dass nur die nach einer intracutanen Morphininjektion beginnende exsudative Entzündung sekundärerweise, vermutlich durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen, das Jucken auslöse. Zur Entscheidung ob die Exsudation eine Rolle spielt wurden zur Ausschaltung dieser Exsudation Umschnürungsversuche am Oberarm mit vollständiger Unterbrechung der Blutströmung durchgeführt. Es ergab sich, dass in 65 % dieser Versuche das Jucken während der Ausschaltung der Blutzirkulation nicht nur an der Injektionsstelle, sondern auch an weiter entfernten Stellen entstand. Die Autoren meinen, dass durch Vermittlung eines Axonenreflexes eine endogene prorigene Substanz freigesetzt wird. Dies wäre die erste Phase des zweiphasigen Juckmechanismus; in der zweiten Phase würde der durch die freigemachte prurigene Substanz ausgelöste Reizeffekt zu den höheren Zentren geleitet. Nach dieser Hypothese müssen also im juckerregenden Mechanismus sowohl sensible wie vegetative Nervenfasern zusammenwirken.

In einer weiteren Arbeit weist RAJKA nach, dass die erste Phase des zweiphasigen Mechanismus des Hautjuckens gleich wie der durch urtikariogene Substanzen erzeugte hyperämische Stoff, ebenfalls reflektorisch erzeugt wird und zwar auf dem Wege eines Axonreflexes; d. h. die Vasodilatation, die Schweissbildung und die Piloarreaktion erzeugenden Reflexe sind aller Wahrscheinlichkeit nach auch in der ersten Phase des Juckmechanismus voneinander unabhängig und verhalten sich im Bezug auf ihre Latenzzeit, Ausdehnung, Reizbarkeit und gewissermassen auch im Hinblick auf ihren Verlauf und ihre Lokalisation sehr verschieden. Der Juckaxonreflex zeigt mit den übrigen Hautaxonreflexen insofern Übereinstimmung, als er sich durch Arzneimittel beeinflussen lässt. Die vorgenommenen Prüfungen verschiedener Pharmaka ergaben, dass sich das Jucken an der Effektorstelle hemmen liess. Der Autor befasste sich besonders mit der Frage des Verlaufs des Axonreflexes, über den in der Literatur sehr verschiedene Ansichten vertreten werden. Seiner Meinung nach kann auf Grund von Literaturangaben, sowie nach den Ergebnissen seiner eigenen Untersuchungen und pharmakologischen Prüfung, die Ausbreitung der Reflexe am besten durch die Annahme des Vorhandenseins eines vegetativen Endnetzes erklärt werden. Ganglienzellartige Zellen eines solchen vegetativen Endnetzes machen gleichzeitig die Übertragung der Impulse verständlich.

DIE ROLLE DER PROTEOLYTISCHEN ENZYME BEIM PRURITUS

Der Juckreiz an der Haut tritt vornehmlich in Abhängigkeit zum Verhalten der Gefässdurchströmung im Bereich der Endstrombahn auf. Die Schwankung in der Durchströmung, die Änderung der Blutfülle im Kapillarkörper erscheint dabei wesentlich. Neben der Erweiterung der kleinsten Gefässe ist auch die damit verbundene Ausscheidung von Blutflüssigkeit in das Gewebe und die damit einhergehende Änderung des Gewebedruckes für das Zustandekommen des Juckreizes entscheidend. Eine besondere Bedeutung kommt dem Histamin als auslösende Ursache und Vermittler des Juckreizes zu. Beim Menschen ist Histamin in Nerven, in der Haut und im Blut nachgewiesen und wirkt physiologisch regulierend auf die Gefässerweiterung, - und als Neurohormon im Bereich des vegetativen Nervensystems (histaminergische Nerven). Es erweitert die Arteriolen und Kapillaren und bewirkt eine Blutdrucksenkung. Es erhöht die Permeabilität der Gefässe. Bis vor kurzem glaubte man, dass das Jucken hauptsächlich vom Histamin ausgelöst wird, aber nach der neuesten Theorie ist Jucken unter Histaminbeteiligung immer von sichtbaren Reaktionen begleitet. Histamin, intracutan gespritzt, erzeugt Jucken mit sichtbarer Quaddelbildung. In neuen Versuchen kam es zum Juckreiz durch Injektion von Protease vor dem Auftreten einer Histamin Quaddel-Reaktion. Nach wiederholten Histamininjektionen konnte ein Juckreiz nicht mehr ausgelöst werden; dagegen liess sich Jucken oder Brennen noch nach Injektion proteolytischer Enzyme erzeugen.

Zu diesen Schlussfolgerungen gelangten SHELLEY und ARTHUR durch ausgedehnte Experimente mit dem sogenannten "Cowhage", dem schon seit 1688 bekannten Juckpulver, das aus den kleinen haarigen Stacheln der Bohnenhülse, der tropischen *Mucina pruriens* besteht, die beim Eindringen in die Epidermis den Juckreiz auslösen. Dieser wird nicht etwa durch einen physikalischen Reiz erzeugt, es liess sich vielmehr aus diesen Stacheln ein aktives proteolytisches Enzym isolieren, das Mucunain. Das Mucunain ist eine Endopeptidase.

Nach experimentellen Untersuchungen mit Enzymen, die demnach möglicherweise eine Rolle in der Erzeugung des Juckreizes spielen, kamen SHELLEY und ARTHUR zu dem Schluss, dass nur Enzyme der Proteasen-Reihe als chemische Reizstoffe wirksam sind. Es ergab sich weiter, dass nur die Endopeptidasen in einem physiologischen pH-Bereich von 7-8 zum Jucken führen, Exopeptidasen sowie Endopeptidasen in einem optimalen pH unter 4 (z. B. Pepsin) bleiben ohne Effekt. Folgende Stoffe kommen als

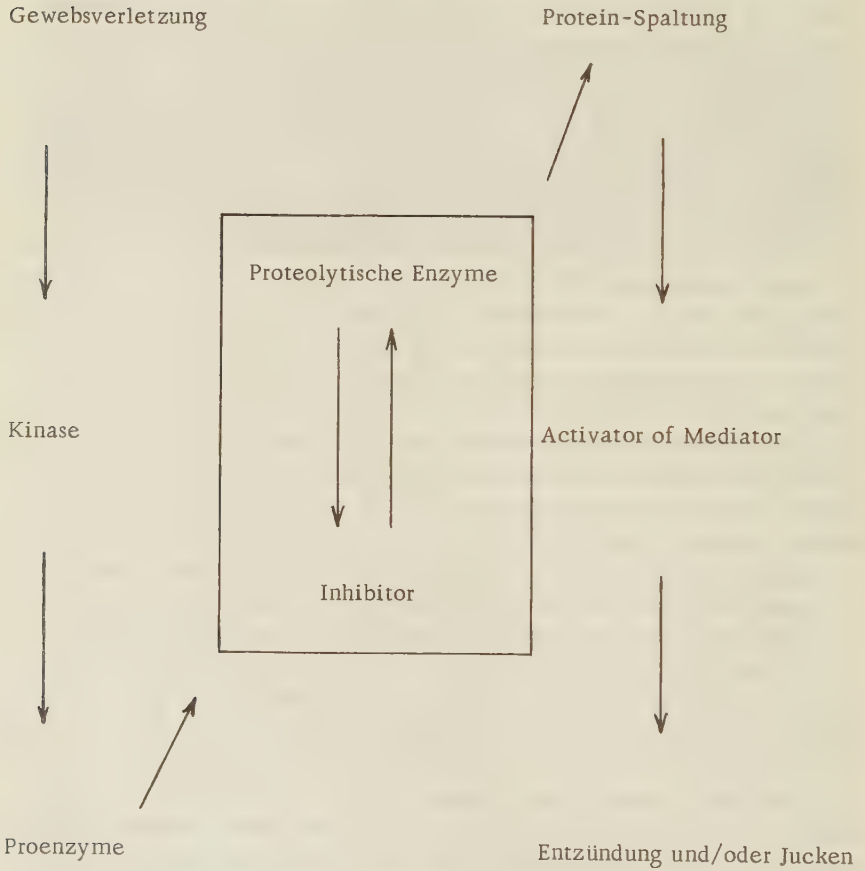
wirksame Agentien in Frage: Pflanzen, bakterielle Proteasen, Bromelin, Ficin, Fungal, Papain und Mucinain. Effektive animale Proteasen sind Chymotrypsin, Pancreatin, Plasmin, Trypsin und Fibrinolysin (Plasmin). Lässt sich ein proteolytisches Enzym extrahieren, so gelingt es einen Juckreiz mit kleinsten Mengen dieses Enzyms ohne sichtbare Hautreaktion zu erzeugen. Die intradermale Applikation eines geeigneten Enzym-Konzentrats erlaubt, zwischen einer sensorischen und vaskulären Reizbeantwortung zu unterscheiden.

Der Befund von Pruritus bei Patienten mit annähernd normaler Haut stützt die Ansicht, dass Patienten die generalisiert an Pruritus leiden, diesen nicht ausschliesslich auf psychischer Basis erworben haben. Auf Grund der Erkenntnis, dass eine kristallisierte Protease als chemisches Stimulans bei Pruritus sich auswirkt, kam man zu der Annahme, dass die Enzyme für die Erzeugung eines klinischen Pruritus eine wesentliche Rolle spielen. In der Haut unterscheiden wir hauptsächlich zwei Quellen von Proteasen. Eine ist die epidermale Zelle selbst, die Protease der Kathepsingruppe enthält. Es sind intrazelluläre Endopeptidasen von verschiedenen Typen, die in ihrer chemischen Aktivität den Enzymen identisch erscheinen und mit welchen sich experimentell Pruritus erzeugen lässt. Solche Enzyme lassen sich sehr schwer darstellen aber verschiedene Untersucher konnten mit Kaliumchloridlösung als Extraktionsmittel Proteasen in der menschlichen Epidermis nachweisen. Die zweite bekannte Quelle der Proteasen ist ein im Blut zirkulierendes proteolytisches Enzymsystem. Unter anderen ist Plasminogen, manchmal auch als Profibrinolysin bezeichnet, am gründlichsten untersucht worden. Plasminogen wird zu Plasmin aktiviert, welches einen Juckreiz erzeugen kann. Daher nimmt man an, dass das klinische Jucken durch Aktivierung oder Freisetzung der Protease im Bereich des oberflächlichen Epidermal-Nerven-Netzes (Rezeptoren) entsteht. Das Jucken erscheint als Sensation der Epidermis und tritt bei unverletzter wie auch bei verletzter Haut auf. So finden wir z.B. bei der Wundheilung immer Jucken. UNGAR und Mitarbeiter berichten von gesteigerter proteolytischer Aktivität bei allergischen Reaktionen und beim Freiwerden von Histamin. Nach UNGAR ist bei allen Antigenantikörper-Reaktionen in den Zellen rapide Aktivierung der Proteasen zu finden. Weiter wird betont, dass das Morphin und andere Histamin "liberators" nicht nur eine Freisetzung des Histamins bedingen sondern auch eine Proteaseaktivität auslösen.

In seiner Arbeit bringt UNGAR die Prozesse der Entzündung in Beziehung zur Freisetzung der proteolytischen Enzyme. Diese Reaktionsstufen

ähneln dem Mechanismus in der Forschung über Pruritus nach SHELLEY und ARTHUR. Während das Konzept von UNGAR hauptsächlich an den fibrinolytic Mechanismus des Blutes gebunden ist, sind Proteasen ohne Rücksicht auf ihre Herkunft wichtig beim Gewebsprotein. Proteolytische Enzyme, die Endopeptidasen Reihe, wurden bereits erwähnt und zwar nicht nur im Blut (Serum) sondern auch in den Leukozyten, in der Haut und im Gewebe als Kathepsin. Nach Gewebsverletzungen wird verschiedene Kinase freigesetzt. Nach den Autoren gehören bakterielle Kinase, Cytokinase und Serokinase zu dieser Gruppe. Die Kinase greift die "Enzyme Precursors" nicht direkt an, sondern über einen "Proactivator" im Gewebe. Dieser Proactivator geht zum Activator über und greift am Enzyme Precursor an zum Zwecke der proteolytischen Enzymbildung. Wenn die Proteinmoleküle durch Protease gespalten werden, werden komplexe Polypeptide sowie Histamin freigesetzt, die nach den Autoren die Faktoren (Mediators) der Endreaktion einer Entzündung bzw. des Juckens darstellen. (Siehe Schema).

Der Mechanismus beim Jucken und bei der Entzündung nach CORMIA,
DOUGHERTY und UNRAU.



Das fibrinolytische System nach UNGAR, der Übergang der Proenzyme (Plasminogen oder Profibrinolysin) zu den proteolytischen Enzymen z. B. Fibrinolysin kann durch Heparin verhindert werden; dabei kann aktiviertes Fibrinolysin durch chemikalische Mittel wie Natriumsalicylicum blockiert werden. Das Inaktivieren des Fibrinolysin über den Inhibitor Antifibrinolysin wird durch ACTH und Corticosteroids gefördert. Diese Reaktion kann inhibiert werden durch das Wachstumshormon der Hypophyse (pituitary Gland) und durch Dexoxycorticosterone. Obgleich diese Mechanismen keine grosse Rolle bei einer Entzündung spielen (Salicylicum kein merkbarer Effekt bei Dermatitis) ist der Effekt des Corticosteroid schon bekannt. Es scheint so, dass die Injektion eines aktiven proteolytischen Enzymes in die Epidermis als Folgeerscheinung einen pruriformen Reiz erzeugt. Obwohl histologische Veränderungen in der Epidermis vorkommen, gibt es keine sichtbaren Schwankungen, es sei denn, dass diese Enzyme in grossen Mengen gespritzt werden und damit Histamin freisetzen, wobei Urtikaria-Quaddeln entstehen.

Dieser Befund von UNGAR bestätigt das Ergebnis von SHELLY und ARTHUR, was besagt, dass das Jucken durch proteolytische Enzyme ausgelöst wird. Wird Histamin intradermal gespritzt, so kommt es in 1 - 3 Sekunden zum Jucken; mit Profibrinolysin in 21 Sekunden und mit Streptokinase in 3 - 7 Sekunden. Trypsin macht diese Erscheinungen in 16 Sekunden, Fibrinolysin in 19 Sekunden. Diese Ergebnisse zeigen ungefähr die Zeit die notwendig ist, für das Durchlaufen verschiedener Phasen des proteolytischen Zyklus. Wahrscheinlich wird Profibrinolysin sofort zu Fibrinolysin umgesetzt, sodass die Zeit zwischen Injektion und Auslösung des Juckens beinahe gleich ist für beide Substanzen. Es gibt sichere Schwankungen im Juck-Response der intradermalen Injektion der Protease bei Patienten mit normaler Haut im Gegensatz zu Patienten die an Dermatitis und Pruritus leiden. Hier ist die spezifische Konzentration der Enzyme zu beachten, die Zeit der Auslösung der Response und die Kennzeichen der Sensation.

Die Autoren beschreiben als mögliche Faktoren die Potenz des injizierten Materials (Mittel), die veränderte Predisposition bestimmter Hautstellen, wie auch die exakte Lage des injizierten Mittels. Andere Faktoren sind der "Emotioniell status" des Menschen und der "Protease-inhibitor". Ferner lokale Intradermale Injektion von Protease besonders dann, wenn die injizierte Menge klein ist; dadurch kann das Juckresponse um ein vielfaches gesteigert werden. Als Schwankungsmöglichkeit denkt man hier an die lokalen Verteilungsunterschiede der terminalen Nervenfasern.

DIE HÄUFIGSTEN FAKTOREN, DIE EINEN PRURITUS AUSLÖSEN

Nach diesem Ergebnis ist das Jucken vielleicht die Folge einer Proteinase-Aktivität (Endopeptid) auf die Nervenendigungen der feinen afferenten C-Fasern (Schmerzrezeptoren) die die Erregung zu bestimmten Gehirnzentren weiter geben. Da das Jucken manchmal lokal wie auch generalisiert erscheint, spielen andere Faktoren als Auslösungsmechanismus eine Rolle. Beim primären Pruritus unterscheiden wir eine allgemeine und eine örtliche Form; die Ursachen für beide Formen sind unendlich mannigfaltig und scheinen durcheinander zu gehen. Besonders bekannt ist der Pruritus, der gelegentlich bei Diabetes, Fettsucht, Gicht, Leiden innerer Organe wie Nieren, Magen, Darm und Leber entsteht. "Nur die Haut und die ihr angrenzenden Schleimhautgebiete jucken, während die Unterhaut und die inneren Organe kein Jucken aufweisen. Nur als viscerocutaner Reflex auf die Haut projiziert kann von inneren Organen aus Juckreiz auf der Haut entstehen". (RAJKA, KOROSSY und GOZONY). HICKS und MULLINS betrachten die Xanthomatose, biliäre Cirrhose als häufigste Ursache eines Pruritus, dem eine Leberschädigung zugrunde liegt. Mit Hochdruck einhergehende Gefäßerkrankungen auf arteriosklerotischer Grundlage, Blutkrankheiten wie Leukämie oder Lymphogranulomatose, bösartige Geschwülste (Krebs), Störungen der inneren Sekretion, des Nervensystems (Tabes), chronische Infektionen (Malaria), Genuss- und Arzneimittel (Tee, Kaffee, Tabak, chronischer Alkoholismus, Belladonna, Morphinum, Cocain) können auslösend wirken. Das Jucken ist auch eine Teilerscheinung der Allergie, und bei beiden Geschlechtern als Pruritus senilis mitunter eine Alterserscheinung. Bei älteren Männern ist nach einer Vergrößerung der Vorsteherdrüse und nach Restharn zu fahnden. Manche Personen besitzen eine starke Empfindlichkeit gegenüber gewissen Kleidern und Unterkleidern (mechanische Reizung), bei anderen genügt bereits ein Temperaturwechsel z.B. schon beim Entkleiden oder im Bad, im Bett, um Jucken hervorzurufen.

Krankheiten wie Mamma-Carcinom und Schwangerschaftstoxikosen beginnen mit Pruritus als Frühsymptom. DAVIS, MOURSUND und LANDSMAN untersuchten die elektrostatische Elektrizität der Haut als ein möglicher Faktor beim Pruritus von Trockenhaut-Dermatose. Bei fettleibigen Personen spielt die Mazeration der Haut zwischen den Gluteae die gleichzeitige Reibung und Feuchtigkeit eine wichtige Rolle. Ebenso die Bildung größerer wulstiger Falten am Anus, zwischen denen wieder Mazeration und auch Reste von Stuhlpartikeln nicht selten einen Pruritus auslösen.

Der örtliche Juckreiz kommt vor allem als Pruritus analis, als Pruritus genitalis, als Pruritus nasalis, selten auf Handflächen und Fuss-Sohlen vor. Das Afterjucken kann mit Entzündungen der Vorsteherdrüse, der Samenblase, mit Würmern (Oxyuren), Hämorrhoiden, Dickdarmerkrankungen, Fisteln, Pilzerkrankungen, mit Ausfluss aus der Scheide, mit Überempfindlichkeit z. B. gegenüber Klosettpapier und Unterwäsche oder anderen Reizen zusammenhängen. Verschiedene Leiden können sich durch Jucken an den Geschlechtsteilen mit Ausfluss verbergen. Das Nasenjucken der Kinder wird besonders im Volksmund als reflektorisch bedingtes Jucken infolge einer Wurmerkrankung aufgefasst.

Da die Anal- und Perianalgegend so ausgeprägt mit sensiblen Nerven versorgt ist, die aus dem Plexus sac. 1, 2, 3, 4 und coccy 1 stammen, spricht dies für eine Bereitschaft dieser Gegend zum Jucken. Nach LONGO ist nur noch eine Gegend so ähnlich innerviert (meatus acusticus externus). In seiner Arbeit fand HAILEY in 60 % der Fälle Erblichkeit auf Grund eines dominanten Factors für Hypersensibilität. Von der physiologischen Seite her ist bemerkenswert, dass für das untere Drittel des Analkanals und die angrenzende äussere Haut in diesem Bereich Zusammenhänge bestehen. Hier sind seborrhöisch Drüsen, Schweissdrüsen und Haarfollikel zu finden. Das Schweiss-System mit den apokrinen Drüsen der Anal- und Perianalgegend erzeugt ein Sekret von höherem pH als anderswo, das nach BACON besonders günstig für die Darmflora gilt. Bei psychogenen Erkrankungen wie Psychoneurose, Melancholie, Neurasthenie ist Pruritus sowohl lokal, als auch generalisiert wichtig. Sorgen, Schreck und Überarbeitung disponieren dazu. Nach DRUECK neigen Patienten mit Nervenkrankheiten bei gleichzeitigem Bestehen von Pruritus zu echten Psychosen. Zu dieser Gruppe gehören auch Emotionsneurose, Hysterie und Mastibation. Büroangestellte mit sitzender Tätigkeit sind oft von Pruritus befallen.

Bei Magen-Darmleiden, Gicht, Rheumatismus, Lues, Tuberculosis, bei chronischen Krankheiten der Leber und der Gallenblase mit und ohne Ikterus und bei Urämie ist Pruritus generalisiert und lokal zu finden. Endokrine Faktoren einschliesslich Urticaria, Thyroid-Dysfunktion, Hypopituitarismus sind als Möglichkeiten für einen Pruritus heranzuziehen. Beim Diabetes findet man als Lokal-Pruritus (After und Genitale) eine Hautreizung verursacht durch den angetrockneten Zucker-Urin; dabei kommt es zu äusserst günstigen Lebensbedingungen für die Fungi. Der auftretende Juckreiz verleitet zum Kratzen oder Reiben wodurch kleinere Verletzungen entstehen, die dann die Ursachen für Infektionen darstellen (DUNCAN).

Nebenniereninsuffizienz und Senilität der Ovarien sind als Ursachen denkbar. SCHÄFER z.B. konnte auf Grund eines Krankengutes von 40 Fällen mit schwerem "Menopausal-Pruritus" eine Oestrogeninsuffizienz nachweisen. SOMMERFORD fand in 60 % seiner Fälle von generalisiertem Pruritus eine Zunahme oder Abnahme des Cholesterinblutspiegels.

Beim Analpruritus sind die auslösenden Faktoren hauptsächlich infektiöse Fisteln, infizierte Drüsen, wie auch Kryptitis, Tumoren, Stenosen und Strikturen, Fremdkörper, verhärteter Stuhl, Hämorrhoiden, Papillitis, Narben auf Grund von Operationen (wobei vielfach eine Störung der sensiblen Innervation vorliegt). Des weiteren kommen in Betracht reflektorische Reizungen von Seiten der Ovarien bei Cysten oder Tumoren der Frau. Beim Mann hat die Prostatahypertrophie, Entzündungen und Tumore der Prostata oder Blase eine Bedeutung. Auch muss die Lithiasis der Urethra und die Phimosis erwähnt werden. Nicht zu vergessen sind Pediculi (corpus et pubis). Man soll auch auf *Taenia saginata*, *Oxyuris*, *Vermicularis* und *Scabies* achten.

Die bekannte Tatsache der Anwesenheit von Proteasen in Bakterien und Fungi lässt manchmal bei bakteriellen und fungösen Infektionen klinisch das Bild des Pruritus im Vordergrund stehen. Mycotic-Infektionen sind wahrscheinlich sehr wichtig als ätiologische Faktoren (Genus *Monilia*). Hier sind die Ursachen Fungi (hefeartige oder Trichophyten). Nach CASTELLANI sind zwei verschiedene Arten von Macotic-Anal-Pruritus zu unterscheiden: Trichophyten (Epidermophytic) kommen von den gleichen Fungi der Monoloid-Typen, wie *Monilia Candida* Piner Castellani und verschiedene Organismen des *Cytococcus* oder *Torulopsis* Typ. Nach BACON entwickeln sich Fungi-Infektionen besonders saprophytisch in einer günstigen alkalischen Umgebung. Eine Vasoconstriktion und verstärkte Stase wird angeregt, wobei der Abwehrmechanismus vermindert ist. Entzündungen von bakterieller Natur verursachen eine entzündliche Reaktion mit Diapedese von Abwehrelementen.

Pruritus ist nach BARACH das Haupthautsymptom der Diabetiker, das besonders bei Frauen im Pudendalbereich auftreten kann. Das Jucken ist durch das Antrocknen zuckerhaltigen Urins bedingt, was ein günstiges Milieu für Fungi ist. Bei solchen Patienten sind Trichophyten im Urin nachweisbar. KARNAKY schreibt in seinem Artikel (A twenty year study) "Pruritus zwanzig Jahre Erfahrung", dass der Vaginalfluor als häufigste Ursache des Pruritus vulvae anzusehen ist. In 97 % der Fälle sind *Trichomas vaginalis*

und Pilze (*M. albicans*, Trichophyten) die Ursachen. Weiter kommen in Betracht bakterieller Fluor, Osyuren, Entamoeba, Paramaecium, Echinococcus, Filaria Bancroft, Fremdkörper, Masturbation, Überempfindlichkeit gegen konzeptionsverhütende Mittel oder Spülungen. Schliesslich sind vielfach endokrine Ursachen anzunehmen.

PARKER, JONES und CARTER untersuchten Pruritus vulvae bei Frauen im Postklimakterium. Sie betonen das lokale Vorkommen von Pruritus vulvae bei Trichomonaden, Vulvovaginitis, bei Leukoplakie, Carcinom der Vulva und bei Diabetes mellitus. FINLAISON nimmt als häufigste Ursachen des Pruritus vulvae Infektionen der Harnwege, Infektionen der Vagina (Trichomonaden, Monilien) oder andere Pilzkrankungen wie Epidermophytie, Trichophytie, ferner Scabies, Pediculosis, degenerative Veränderungen wie Kraurosis, Leukoplakie und Lichen sclerosus als auch Mangelkrankungen (Anaemie, Anacidität, Vitamin A und B, Hypovitaminose) an.

ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Abschnitt wird nach Massgabe der einschlägigen Literatur ein allgemeiner Überblick über Pruritus gegeben; dass der Pruritus zunächst primär und sekundär auftreten sowie als physiologisch und pathologisch bezeichnet werden kann, ist hier erklärt und verarbeitet. Die Entstehung der Hautquaddel und ihre eventuelle Beziehung zum Jucken und zu juckender Haut wurde beschrieben. Die Auslösung des Juckens an den Schmerzpunkten wird kurz besprochen und zwar, dass das Jucken als Vorstufe des Schmerzes ein Kitzelgefühl als Tastempfindung ist. GRAHAM, GOODWELL und WOLFF suchten in ihrer Arbeit die nervösen Mechanismen, welche bezüglich des Juckens bei der "Spontan-Haut" und beim Kitzelgefühl eine Rolle spielen, zu bestimmen. Zunächst wird auf die Theorien über die Existenz der Juck-Schmerz vermittelnden Nerven-Rezeptoren eingegangen. Einzelne Autoren sind der Meinung, dass diese Rezeptoren in der Wandung der kleinen Gefässe beziehungsweise im Stratum papillare liegen. Andere vermuten den Sitz in den die Blutgefässe umspinnenden sympathischen Fasern. Auf diese Weise wird das Jucken ausgelöst, sobald an den Blutgefässen des Stratum papillare Reaktionen wie Vasokonstriktion, Vasodilatation, Quaddelbildung usw. auftreten. Kürzlich erklärten SHELLEY und ARTHUR, dass das pruritogene Agens ein Enzym des Protein-Abbaues ist, welches bei Bakterien, Pilzen, Pflanzen und tierischen Proteinasen gefunden wird. Durch Ansammlung solcher Enzyme in der Haut wird nach Ansicht dieser Autoren eine Juckreiz-Wirkung ausgelöst.

Der zweite Abschnitt betrifft wiederum ein von SHELLEY und ARTHUR angesprochenes Problem über das experimentelle Herbeiführen des Juckens durch Juckpulver, *Mucina pruriens*, welches beim Eindringen in die Epidermis den Juckreiz auslöst. Ein aktives proteolytisches Enzym, das Mucinain, ist hier isoliert zu betrachten, welches als eine Endopeptidase zu verstehen ist. Nach ausgedehnten Untersuchungen betonen die Autoren, dass nur Endopeptidasen in einem physiologischen pH-Bereich von 7 - 8 zum Jucken führen. Exopeptidasen sowie Endopeptidasen in einem optimalen pH-Bereich unter 4 bleiben ohne Effekt. UNGAR berichtet in einer Arbeit von gesteigerter proteolytischer Aktivität bei allergischen Reaktionen und beim Freiwerden von Histamin. Er behandelt weiterhin die Prozesse der Entzündung in Beziehung zur Freiwerdung der proteolytischen Enzyme, wobei er bezüglich der Entwicklung seiner Theorien annähernd zu den gleichen Ergebnissen kommt wie SHELLEY und ARTHUR vom Pruritus. Der Befund von UNGAR be-

tätigt das Ergebnis von SHELLEY und ARTHUR, nämlich dass das Jucken durch proteolytische Enzyme ausgelöst wird.

Bezüglich der Tatsache, dass Pruritus sowohl lokal als auch generalisiert in Erscheinung tritt, sind die Faktoren, die als Auslösungsmechanismen anzunehmen sind, vielfach und mannigfaltig. Gewöhnlich bekannt als Auslöser generalisierten Juckens, erscheinen jedoch viele dieser Phänomene auch als besonders wichtig bezüglich der Auslösung eines Lokalpruritus: Nämlich Stoffwechselstörungen, Leiden innerer Organe, durch Hochdruck entstehende Gefässerkrankungen, Blutkrankheiten, bösartige Geschwülste, Störungen der inneren Sekretion, Erkrankung des Zentralnervensystems und chronische Infektionen. Exogene Faktoren sind bei vielen Menschen von Bedeutung und schliessen den Juckreiz durch Temperaturwechsel beim Entkleiden für Bad und Bett ein; ausserdem zeigen viele Menschen eine Empfindlichkeit gegenüber Kleider- und Unterkleiderstoffen.

Der örtliche Pruritus kommt hauptsächlich als Pruritus genitalis, Pruritus analis und seltener auf den Handflächen und Fuss-Sohlen vor. Die Ursachen hierfür sind, wie oben bei der generalisierten Form dargelegt, zahlreich; ausserdem bringt der Pruritus localisatus gelegentlich durch Kratzen eine Sekundärinfektion mit sich, und die Veränderungen greifen manchmal auf benachbarte Bezirke über.

LITERATUR

- BACON, H. E. : Anus Rectum Sigmoid Colon, 3. Auflage, Philadelphia, (J. B. Lippincott Company) 1941, Seite 226 ff.
- BICKFORD, R. G. : Dermatologica (Basel) 100, 176 (1950)
- BISHOP, G. H. : J. Invest. Dermat. 11, 143 (1948)
- BISHOP, G. H. : Physiol. Rev. 21, 357 (1941)
- BORELLI, S. u. SCHOTT, S. :
Hautarzt 5, 385 (1954)
- BRACH, W. : Delib. Congr. Dermat. int. IX Budapest 1, 129, 1935
- CASTELLANI, A. : J. Trop. med. 27, 329 (1925)
- CORMIA, F. E., DOUGHERTY, J. W. u. UNRAU, S. A. :
J. Invest. Dermat. 28, 430 (1957)
- CORMIA, F. E. u. v. KUYKENDALL :
J. Invest. Dermat. 19, 21 (1952)
- DAVIS, M. J., MOURSUND, M. P. u. LANDSMAN, R. M. :
Arch. of Dermat. 71, 224 (1955)
- DRUECK, C. J. : J. Nerv. and Ment. Dis. 97, 528 (1943)
- DUNCAN, G. G. : Diseases of Metabolism, 2. Auflage, Philadelphia, (W. B. Saunders Company) 1959, Seite 892
- FINLAISON, F. H. : Medical Press Nr. 6095, 194 (1956)
- GRAHAM, D. T., GODDWELL, H. u. WOLFF, H. G. :
J. Clin. Investigation 30, 37 (1951)
- HICKS, J. H. u. MULLINS, J. F. :
Arch. of Dermat. 71, 46 (1955)
- HAILEY, H. u. HAILEY, H. :
Arch. of Dermat. 40, 726 (1939)
- KARNAKY, K. T. : American J. Surg. 87, 189 (1954)

- LONGO, V. : Arch. d. Fisiol 36, 197 (1936)
- LUTZ, W. : Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 2. Auflage, Basel (S. Karger-Verlag) 1957, Seite 260
- PARKER, R. T., JONES, C. P. u. CARTER, F. B. : Geriatrics 11, 235 (1956)
- RAJKA, E., KOROSSY, S. u. GOŽONY, M. : Dermatologica 114, 326 (1957)
- ROTHMAN, S. : Arch. of Dermat. Syph. 150, 489-498 (1926)
- ROTHMAN, S. : Physiology and Biochemistry of the Skin, 3. Auflage, Chicago (University of Chicago Press) 1954, Seite 140 ff.
- ROTHMAN, S. : Physiol. Rev. 21, 357 (1941)
- SCHÄFER, G. : Deutsch. Med. Wschr. 61, 1517 (1929)
- SCHÖNFELD, W. : Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 8. Auflage, Stuttgart (Georg Thieme-Verlag) 1959, Seite 31 ff.
- SCHREUS, H. : Arch. f. Dermat. Syph. 198, 75 (1954)
- SOMERFORD, A. E. : Brit. J. Dermat. 55, 98 (1943)
- SPIER, H. W. : Ztschr. f. Haut- u. Geschlkrkh. 5/II, 63 (1948)
- SHELLEY, W. B. u. ARTHUR, R. P. : Arch. Dermat. and Syph. 72, 399 (1955)
- SHELLEY, W. B. u. ARTHUR, R. P. : Arch. Dermat. and Syph. 78, 214 (1958)
- SHELLEY, W. B. u. ARTHUR, R. P. : Dermatologica 113, 40 (1956)
- STIGTER: Dermatologica (Basel) 113, 40 (1956)
- TÖRÖK, L. : Jadassohn Handb. Hautkrank. VI/2, 153, Berlin, 1928
- UNGAR, G. : Lancet 263, 742 (1952)

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. med. Alfred MARCHIONINI, für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause ergebenst zu danken.

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich Herrn Privat-Dozent Dr. med. Dr. phil. Siegfried BORELLI für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung und eingehende Betreuung bei der Durchführung der Arbeit aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 28.2.1927 wurde ich als Sohn des Robert L. Hooper und seiner Ehefrau Lillian, geb. Board, in Roanoke, Virginia, in den Vereinigten Staaten von Amerika geboren.

Mit 6 Jahren kam ich in die Volksschule in der Heimatstadt, mit 13 Jahren verliess ich sie, um die höhere Schule Addison (Roanoke) zu besuchen, wo ich im Sommer 1944 mein Diplom bekam. Im Herbst 1944 besuchte ich das Agricultural and Technical College in Greensboro, North Carolina. Im Sommer 1946 musste ich mein Studium unterbrechen, um meiner Wehrpflicht bei der U.S. Army nachzukommen. Im Januar 1948 besuchte ich wiederum das Agricultural and Technical College, wo ich im Sommer 1950 mein Diplom (Bachelor of Science) bekam. Von 1954 bis 1959 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im Juli 1956 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das medizinische Staatsexamen legte ich auch in München ab.

